

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-072862
(43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.Cl. A61K 9/48
A61K 47/42
C08L 89/00

(21)Application number : 04-252074 (71)Applicant : NIPPON ERANKO KK
(22)Date of filing : 27.08.1992 (72)Inventor : YAMAMOTO TAIZO
KOBAYASHI MASATO
MATSUURA SEINOSUKE

(54) GELATIN FILM COMPOSITION AND READILY SOLUBLE HARD GELATIN CAPSULE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a hard capsule having sufficient mechanical strength, applicable to various medicines and capable of withstanding the formulation without raising problems such as insolubilization by reaction with a special medicine even in filling the special medicine therein and thereby imposing any limitation on contents.

CONSTITUTION: The objective hard capsule is obtained by adding and blending polyethylene glycol with a gelatin raw material consisting essentially of succinylated gelatin and forming the resultant blend. Thereby, a medicine which has hither been difficult to formulate such as a macrolide-based antibiotic substance can be encapsulated.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 03.03.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2650578

[Date of registration] 16.05.1997

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right] 16.05.2003

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-72862

(43) 公開日 平成6年(1994)3月15日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48		B 7329-4C		
47/42		D 7433-4C		
C 0 8 L 89/00	L S E	7415-4 J		

審査請求 未請求 請求項の数2(全4頁)

(21) 出願番号 特願平4-252074

(22) 出願日 平成4年(1992)8月27日

(71) 出願人 000228110

日本エランコ株式会社

大阪府大阪市北区西天満6丁目1番2号

千代田ビル別館内

(72) 発明者 山本 泰三

大阪府大阪市城東区関目1-20-30

(72) 発明者 小林 正人

奈良県大和郡山市筒井町378-6

(72) 発明者 松浦 誠之介

京都府相楽郡木津町兜台1-2-8-403

(74) 代理人 弁理士 小島 隆司

(54) 【発明の名称】 ゼラチン皮膜組成物及び易溶性硬質ゼラチンカプセル

(57) 【要約】

【目的】 特殊な薬物を充填してもこれと反応して不溶化するなどの問題を生じることがなく、従って内容物が制限されず、種々の薬物に適用し得、しかも製剤化に耐え得る十分な機械的強度を有した硬質カプセルを得る。

【構成】 コハク化ゼラチンを主成分とするゼラチン原料にポリエチレングリコールを添加配合し、これを成形して硬質カプセルを得る。

【効果】 マクロライド系抗生物質等の従来カプセル剤に製剤することが困難であった薬物をカプセル化することが可能となる。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 50～100重量%がコハク化ゼラチンであるゼラチン原料を主成分とし、これにポリエチレングリコールを添加配合したことを特徴とするゼラチン皮膜組成物。

【請求項2】 請求項1記載の皮膜組成物から形成された易溶性硬質ゼラチンカプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なゼラチン皮膜組成物及び易溶性硬質ゼラチンカプセルに関し、更に詳述すると、コハク化ゼラチンをベースにしたゼラチン原料にポリエチレングリコールを配合した、崩壊性に優れ、しかも脆化を防止することができるゼラチン皮膜組成物及び易溶性硬質ゼラチンカプセルに関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来、硬質カプセル用素材としては、ゼラチンを基材とし、これにグリセリン又はソルビトール等の可塑剤を添加したものが知られている（以下、普通のゼラチンカプセルという）。

【0003】しかしながら、このような素材から形成した普通のゼラチンカプセルには、そのカプセル内容物が例えば特殊な薬物である場合、特にマクロライド系抗生物質などのアルデヒド基を含むような薬物である場合には、これがカプセルを構成するゼラチンのアミノ基と容易に反応して巨大分子を形成することが認められ、この巨大分子の形成によりカプセルの不溶化という不都合が生じ、ひいては日本薬局方に定められた崩壊時間内に崩壊しないという欠点を招来することになる。特に、医薬品の製造許可申請に不可欠である40℃、75%RHの条件で長期加速試験を行った場合、このような現象が生じることは大きな問題である。

【0004】そこで、本発明者らは、このような欠点を改善するべく、カプセル基材としてコハク化ゼラチンを使用した易溶性硬質カプセルを先に提案している（特開昭61-186314号公報）。

【0005】しかしながら、このカプセルは、普通のゼラチンカプセルに比べて機械的強度が低く、薬物を充填した際又は経時保存時にカプセル皮膜が割れ易いといった欠点のために現時点では実用化が困難である。

【0006】本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、特殊な薬物を充填してもこれと反応して不溶化するなどの問題を生じることがなく、従って内容物が制限されず、種々の薬物に適用し得、しかも製剤化に耐え得る十分な機械的強度を有した硬質カプセルを製することができるコハク化ゼラチンをベースとしたゼラチン皮膜組成物及び該組成物により形成した易溶性硬質ゼラチンカプセルを提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段及び作用】本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、内容薬物との反応により性質が変化することがなく、種々の薬物に適用可能なコハク化ゼラチンをベースとする皮膜組成物にポリエチレングリコールを添加配合することにより、得られるコハク化ゼラチンカプセルの機械的強度を向上させることができることを見出した。即ち、コハク化ゼラチンを主成分とするゼラチン原料から硬質ゼラチンカプセルを製する際に、ゼラチン原料にポリエチレングリコール、好ましくは分子量1000～20000のポリエチレングリコールを添加配合することにより、マクロライド系抗生物質などのアルデヒド基を有する薬物であっても不溶化してしまうことがなく、種々の薬物に良好に適応し得、しかも良好な崩壊性、溶解性を有し、かつ普通ゼラチンカプセルを凌駕するような良好な機械的強度を有する新規な硬質ゼラチンカプセルが得られることを見出し、本発明を完成したものである。

【0008】なお、普通のゼラチンカプセルにポリエチレングリコールを配合することは既に知られている（特開平3-80930号公報、特開平4-159218号公報）が、これらの提案は普通ゼラチンカプセルに関するものであって、コハク化ゼラチンをベースとする硬質カプセルに関するものではなく、また上記ポリエチレングリコールの配合は普通ゼラチンカプセルにおける皮膜の低含有水分下での脆さの改善や、水分に対して不安定な薬物の充填製剤化を達成したり、普通ゼラチンカプセルが容器やカプセル同士で付着するのを防止することを目的としており、コハク化ゼラチンをベースとする硬質カプセルの強度の向上を目的としたものでもない。コハク化ゼラチンをベースとする硬質カプセルにポリエチレングリコールを配合することで、良好な崩壊性、溶解性、機械的強度を与え、コハク化ゼラチンベースの硬質カプセルを種々の薬物に適応させて実用可能にしたということは本発明者の新たな知見に係るものである。

【0009】従って、本発明は、50～100重量%がコハク化ゼラチンであるゼラチン原料を主成分とし、これにポリエチレングリコールを添加配合したことを特徴とするゼラチン皮膜組成物、及び、このゼラチン皮膜組成物から形成された易溶性硬質ゼラチンカプセルを提供するものである。

【0010】以下、本発明につき更に詳しく説明する。本発明のゼラチン皮膜組成物は、上述したように、コハク化ゼラチンを主成分とするゼラチン原料にポリエチレングリコールを添加配合したものであり、また本発明の易溶性硬質ゼラチンカプセルは、この皮膜組成物から形成されたものである。

【0011】ここで、上記コハク化ゼラチンを含むゼラチン原料は、コハク化ゼラチン単独でもコハク化ゼラチンと通常のゼラチンとの混合物であってもよいが、コハ

3

ク化ゼラチンは、普通ゼラチンより高価であるため、低コスト化が望まれる場合には、コハク化ゼラチンと通常のゼラチンとの混合物とすることが好ましく、この場合コハク化ゼラチンの含有量はゼラチン原料の50重量%以上とされ、特に70重量%以上とすることが好ましい。コハク化ゼラチンの含有量が50重量%未満であると、カプセル内容物の種類によってはカプセルの溶解性が劣化するおそれがある。なお、コハク化ゼラチンは、ゼラチンに無水コハク酸を反応させることにより容易に得ることができる。

【0012】このゼラチン原料に添加配合するポリエチレングリコールは、特に制限されるものではないが、カプセルの溶解性及び機械的強度を顕著に向上させることができることから分子量1000~20000とすることが好ましく、更には分子量1000、1500、1540、4000、6000及び20000から選ばれた1種又は2種以上のポリエチレングリコールを混合して用いることがより好ましい。

【0013】このポリエチレングリコールの添加配合量は、特に制限されるものではないが、上記原料ゼラチンに対して1~30重量%とすることが適当であり、1重量%未満であると得られるカプセルの機械的強度が十分に向上しない場合があり、一方30重量%を超えると、ゼラチン溶液が白濁すると共に、その粘度が急激に低下してポリエチレングリコールを均一に混合させることが困難になり、カプセル成形時に均一なカプセル皮膜を得ることができなくなる場合がある。

【0014】本発明のゼラチン皮膜組成物は、上記ゼラチン原料に上記ポリエチレングリコールを添加混合したものであるが、この場合、ポリエチレングリコールの添加混合方法は常法に従って行うことができる。具体的には、ゼラチン原料に水を加え、これを数時間自然放置して吸水膨潤させた後、ポリエチレングリコールを水溶液の状態です定量添加混合し、粘度を調整してゼリー状のゼラチン組成物を得、これを常法により成形するという方法を例示することができる。なおこの場合、従来の硬質ゼラチンカプセルを製する場合と同様に、上記成分に加えて必要に応じてその他の添加剤、例えば薬事法又は食品衛生法等で指定された食用色素や二酸化チタンなどを添加することができる。

【0015】なお、本発明のゼラチン皮膜組成物は、医薬品分野においてカプセル材料として好ましく利用されるものであるが、これに限定されず、医薬部外品、化粧品、

4

食品、食品、雑貨分野など種々の分野においても、容器材料や被覆材料として好適に使用し得、この場合その用途に応じて適宜な添加剤を添加することができる。

【0016】また、このゼラチン皮膜組成物から形成された硬質ゼラチンカプセルは、アルデヒド基を有する薬物などの特殊な薬物を充填してもこれと反応して不溶化するなどの問題を生じることがなく、従って内容物が制限されず、種々の薬物に適用し得、しかも製剤化に耐え得る十分な機械的強度を有するものである。

10 【0017】

【実施例】以下、実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

【0018】【実施例1】コハク化ゼラチン7.5kgに精製水13.5リットルを加え、約1~2時間自然放置して吸水膨潤させた。ゼラチンが十分に膨潤した後、60℃に加温し、攪拌してゼラチンを均一に溶解させ、更にこのゼラチン溶液中に分子量4000のポリエチレングリコールの50重量%水溶液を1.5kg(10重量%濃度)加えて攪拌し、その粘度を調整した後、常法により脱泡処理してカプセル成形用ゼリーを得た。このゼリーをカプセル成形装置に仕込み、サイズ2号のカプセルを成形した。

【0019】【実施例2】分子量4000のポリエチレングリコールに代えて分子量6000のポリエチレングリコールを用い、このポリエチレングリコールの添加量を1重量%、3重量%、5重量%、10重量%、20重量%、30重量%とした以外は、実施例1と同様にしてサイズ2号のカプセルを6種類成形した。

30 【0020】次いで、上記実施例1及び2で得られたカプセルについて次の実験を行った。

【実験-1】(空カプセルの割れに対する評価)

上記実施例1及び2で得られたカプセルについて、その皮膜の含有水分量が10%前後になるように調整し、落錐試験法(49.7gの重りを10cmの高さから落下させる)により割れ性を調べた。また、比較としてポリエチレングリコールを含まない従来のコハク化ゼラチン硬カプセル及び普通ゼラチン硬カプセル(日局カプセル)についても同様に割れ性を評価した。結果を表1に示す。なお、割れ性は各カプセル50個について上記落錐試験を行い、割れの生じた個数により評価した。

40 【0021】

【表1】

実施例1により製造したカプセル

	割れテスト	カプセル水分
本発明品	8個	8.7%
公知のコハク化ゼラチン硬カプセル	48個	10.1%
普通ゼラチン硬カプセル	31個	10.1%

実施例2により製造したカプセル

	PEGの添加量(重量W%)	割れテスト	カプセル水分
本 発 明 品	1	11個	10.1%
	3	5個	10.0%
	5	0個	10.0%
	10	0個	9.8%
	20	0個	9.7%
	30	3個	9.5%
公知のコハク化ゼラチン硬カプセル		48個	8.7%
普通ゼラチン硬カプセル		31個	10.5%

【0022】表1に示した結果から、本発明にかかる硬質ゼラチンカプセルは、公知のコハク化ゼラチン硬カプセル及び普通のゼラチン硬カプセルに比べて割れ難く、機械的強度に優れることが確認された。

【0023】【実験-2】(マクロライド系抗生物質を充填した際の崩壊性)

実施例1で製造した本発明カプセルにミデカマイシンを250mg充填し、このカプセルについて日本薬局方第十二改正に記載の「カプセル剤」の項に従って崩壊性を試験した。即ち、製造直後のカプセルに内容物を充填し、60℃、相対湿度75%の条件で10日間放置した後、崩壊試験を行い、試験開始からカプセルが開口するまでの時間を測定した。また、比較として普通ゼラチンカプセル(日局)についても同様に崩壊試験を行った。結果を表2に示す。なお、表中のデータはカプセル6個の平均値である。

【0024】

【表2】

	本発明品	比較品
開始時	25秒	1分11秒
10日後	24秒	開口せず

【0025】表2の結果から明らかなように、本発明のカプセルは日局ゼラチン硬カプセルに比べて崩壊性に優れ、しかもこの崩壊性は経時保存後においてもほとんど変化がなく、常に安定した崩壊性を示すことが認められ

る。

【0026】【実験-3】(空カプセルの溶解性)

実施例1で製造した本発明カプセルについて日本薬局方第十二改正に記載の「カプセル」の項に従って溶状試験を行った。また、比較として普通ゼラチンカプセル(日局)についても同様に溶状試験を行った。結果を表3に示す。なお、表中のデータはカプセル5個の平均値である。

【0027】

【表3】

	溶融時間
本発明品	1分19秒
比較品	3分41秒

【0028】表3の結果から明らかなように、本発明にかかるカプセルは、日局ゼラチン硬カプセルに比べて溶解時間が短く溶解性に優れることが確認された。

40 【0029】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のゼラチン皮膜組成物により製した硬質カプセルはアルデヒド基を有する薬物など、特殊な内容物を充填しても経時崩壊遅延を生じることなく、かつ十分な機械的強度を有し割れ等の不都合も生じにくいものである。従って、マクロライド系抗生物質等の従来カプセル剤に製剤することが困難であった薬物をカプセル化することが可能となる。